

ЛИТЕРАТУРА

1. Baltisberger B., Minder C., Burgi H. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 546—549.
2. Bleihrodt N., Marise P. // Преодоление последствий дефицита йода: зарубежный опыт: Сб. ст. — М., 1999. — С. 31—40.
3. Corvilan B., Van Sande J., Dumont J. et al. // Там же. — С. 80—92.
4. Delange F. // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 923—924.
5. Delange F., de Benoist B., Alnwick D. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9, N 6. — P. 545—556.
6. Delange F., Lecomte P. // Drug Safety. — 2000. — Vol. 22, N 2. — P. 89—95.
7. Harah H., Williams D. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 701—796.
8. Hetzel B. // Lancet. — 1983. — Vol. 2. — P. 1126—1129.
9. Lauberg P., Pedersen K. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 134. — P. 443—448.
10. Levi F., Vecchia C., Randriamiharisoa A. // Soz. Prävent. med. — 1991. — Bd 36. — S. 112—126.
11. Pendergrast W. // J. Chron. Dis. — 1961. — Vol. 13. — P. 22—38.
12. Stanbury J., Ermans A., Bourdoux P. et al. // Преодоление последствий дефицита йода: зарубежный опыт: Сб. ст. — М., 1999. — С. 43—66.
13. WHO, UNICEF, ICCIDD. Recommended Iodine Levels in Salt and Guidelines for Monitoring Their Adequacy and Effectiveness. — Geneva, 1996.

Поступила 01.08.2000

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.453-008.61-02:616.45-006-031.13]-076.5

Н. Н. Молитвослова, Ю. Ю. Белова, П. В. Юшков, Н. С. Кузнецов, Е. И. Марова,
В. Э. Ванушко

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ИЦЕНКО—КУШИНГА, ВЫЗВАННОГО МНОЖЕСТВЕННЫМИ ДВУСТОРОННИМИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Синдром Иценко—Кушинга (СИК) — это вариант эндогенного гиперкортицизма, не связанный со структурными или функциональными нарушениями в гипоталамо-гипофизарной системе. Различают АКТГ-зависимую (АКТГ-эктопированный синдром) и АКТГ-независимую формы СИК [8]. Последняя может быть обусловлена гормонально-активными опухолями коры надпочечников; микронодулярной дисплазией коры надпочечников юношеского возраста; макронодулярной формой заболевания надпочечников первично-надпочечникового генеза у взрослых; доброкачественными и злокачественными опухолями эктопированной адренокортикальной ткани (в околопочечной клетчатке, в широкой связке матки, воротах яичников и яичек) [2]; субклиническим синдромом Кушинга, вызываемым некоторыми гормонально-неактивными опухолями надпочечников (так называемыми инциденталомы или адrenalомы) [5, 7, 8].

Наиболее частой причиной развития СИК является корковая опухоль, секретирующая глюкокортикоиды (доброкачественная — кортикоостерома, злокачественная — кортикобластома). По данным ряда авторов, она встречается у 25—30% больных с признаками синдрома гиперкортицизма [6]. Распространенность инциденталом в популяции, по некоторым сведениям, составляет 1,45—8,7% [5, 7]. При тщательном анализе более чем в 10% таких случаев выявляется кортикоостерома [8]. Таким образом, опухоль, секретирующая глюкокортикоиды, является наиболее распространенной среди других адренокортикальных опухолей (гормонально-неактивных, альдостером, андростером и др.). Среди заболевших ею лиц женщин в 4—5 раз больше, чем мужчин. Злокачественные опухоли (кортикобла-

стомы) преобладают у детей и лиц молодого возраста, в старших возрастных группах они отмечаются в 30% случаев [2]. Другие варианты СИК встречаются нечасто.

В типичном случае кортикоостерома — это солидная, односторонняя, шарообразной формы, хорошо инкапсулированная опухоль размерами от 2—3 до 20—30 см, массой от нескольких граммов до 2—3 кг. Если размеры и масса опухоли не превышают 5 см и 100 г соответственно, то она, как правило, бывает доброкачественной [6, 11].

Гистологически различают следующие морфологические варианты: 1) светлоклеточные аденомы; 2) темноклеточные аденомы; 3) смешанно-клеточные аденомы [11]. В последнее время среди темноклеточных аденом в качестве самостоятельного гистологического варианта выделяют гигантоклеточный вариант [9].

Установлено, что гормональная активность аденом зависит от их гистологического строения. В порядке возрастания гиперпродукции кортизола они располагаются следующим образом: светлоклеточные, смешанно-клеточные, темноклеточные, гигантоклеточные. Также выявлены особенности клинической картины СИК в зависимости от морфологического типа аденом. Так, при темноклеточных и смешанно-клеточных аденомах более выражены артериальная гипертензия, нарушение менструальной и половой функций, боли в позвоночнике, мочекаменная болезнь. Для больных со светлоклеточными аденомами наиболее характерны центрипетальное распределение жира, ожирение II—III степени, гирсутизм, матронизм, стрии на животе и внутренней поверхности бедер. При ги-

гантоклеточных аденомах отмечается более выраженная артериальная гипертензия [9].

Разнообразные морфологические варианты СИК часто очень сходны с изменениями надпочечников при болезни Иценко—Кушинга, идиопатическом гиперальдостеронизме, ряде вариантов врожденной дисфункции коры надпочечников и некоторых других заболеваний [2]. Кроме того, число больных с гормонально-активными опухолями надпочечников в настоящее время увеличивается [9]. Поэтому исследования, посвященные оптимизации дифференциальной диагностики, а значит и успешному лечению таких больных, чрезвычайно актуальны [5, 7, 9].

Мы представляем описание клинического случая, в котором причиной развития СИК явились множественные двусторонние доброкачественные и злокачественные адренокортикальные опухоли.

Больная П., 27 лет, обратилась в ЭНЦ РАМН 01.12.99 с жалобами на изменение внешности: округление лица, увеличение живота, многочисленные стрии в области живота, бедер, боковых поверхностей туловища; выраженную слабость в ногах, повышение АД до 180/100 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной в течение последних 3 лет, когда вскоре после родов появилась слабость в ногах, изменилась внешность, постепенно присоединились боли в тазобедренных суставах, прекратились менструации. В связи с прогрессирующей слабостью, миопатией, увеличением количества стрий впервые в сентябре 1999 г. была обследована стационарно по месту жительства (в эндокринологическом отделении областной клинической больницы Липецка). На основании типичной клинической картины был поставлен диагноз гиперкортицизма (ввиду технической сложности гормональное исследование не проводилось) и назначен ориметен в суточной дозе 0,5 г с положительным эффектом. С целью поиска источника эндогенного гиперкортицизма была проведена компьютерная томография области гипофиза и надпочечников: четких данных, свидетельствующих об аденоме гипофиза, не получено, в обоих надпочечниках выявлены образования размерами 4,1 × 2,2 и 4,1 × 3,3 см. С диагнозом СИК была направлена в ЭНЦ РАМН для уточнения диагноза и определения тактики лечения. При поступлении: состояние удовлетворительное, диспластическое ожирение по центральному типу (рост 146 см, масса тела 56 кг), кожные покровы сухие, атрофичные, умеренный матронизм, на коже живота, плеч, бедер — широкие синюшные стрии. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 88 в минуту, АД 140/80 мм рт. ст. Со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта патологии не выявлено. При дополнительном стационарном обследовании в отделении нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН проведена дифференциальная диагностика болезни Иценко—Кушинга с первичной макроnodулярной гиперплазией надпочечников.

При компьютерной томографии головного мозга выявлена картина внутричерепной гипертензии: расширение желудочковой системы, супрасellarной цистерны. Данных, указывающих на аденому гипофиза, не получено.

При магнитно-резонансной томографии забрюшинного пространства определены объемные об-

разования, исходящие из обоих надпочечников, неоднородной структуры, размерами справа 3,7 × 4,9 × 2,3 см, слева 4,2 × 4,6 × 3,8 см. Печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки без особенностей.

При рентгенографии органов грудной клетки свежих очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. В нижних отделах легких имеются участки пневмосклероза. Корни структурные. Диафрагма обычно расположена, синусы свободны. Сердце, аорта в норме.

При рентгенографии позвоночника выявлен резко выраженный остеопороз с компрессионными переломами грудных и поясничных позвонков.

При гормональном исследовании получены следующие данные: экскреция свободного кортизола с мочой составила 1960 нмоль/л (норма до 400 нмоль/л), уровень дегидроэпиандростерона сульфата — 809 нмоль/л (норма 500—2000 нмоль/л). При исследовании ритма адренокортикотропного гормона выявлены низкие уровни гормона как в утренние, так и в вечерние часы — 4,5 и 7,1 пг/мл соответственно (норма 10—60 пг/мл). Диагностическую большую дексаметазоновую пробу не проводили ввиду того, что больная находилась на длительной терапии кортикостатиками (ориметеном).

На основании результатов обследования был поставлен диагноз: СИК, тяжелая форма, первичная двусторонняя макроnodулярная форма. Стероидный остеопороз, тяжелая форма.

Учитывая тяжесть гиперкортицизма, большие размеры выявленных объемных образований в надпочечниках, было решено произвести двустороннюю адреналэктомию.

18.01.2000 под общим обезболиванием выполнена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии было установлено, что опухоли надпочечников расположены достаточно высоко и технически не представлялось возможным их удаление из данного доступа. Было принято решение выполнить левостороннюю адреналэктомию с опухолью из лямбодомного доступа. Правостороннюю адреналэктомию с опухолью планировалось выполнить вторым этапом через 2—3 нед.

При ревизии забрюшинного пространства установлено, что в проекции левого надпочечника имела опухоль диаметром около 5 см. Левый надпочечник атрофирован, распластан на опухоли. Произведена левосторонняя адреналэктомия с опухолью. На разрезе опухоль охряно-желтого цвета, с участками серого цвета, содержит множество узлов. 01.02.2000 под общим обезболиванием выполнена правосторонняя торакофренотомия в десятом межреберье длиной 30 см. При ревизии забрюшинного пространства установлено, что в проекции правого надпочечника имеется округлое опухолевидное образование диаметром около 5 см. На нем распластан правый надпочечник. Произведена правосторонняя адреналэктомия с опухолью.

Послеоперационное течение гладкое. Заживление ран первичным натяжением. В послеоперационном периоде больной была назначена пожизненная заместительная терапия минерало- и глюкокортикоидами.

Макроскопически удаленные опухоли представляли собой сливающиеся узлы различного цвета — от охряно-желтого до серого. Левый надпочечник с опухолью массой 30 г (в норме масса надпочечника

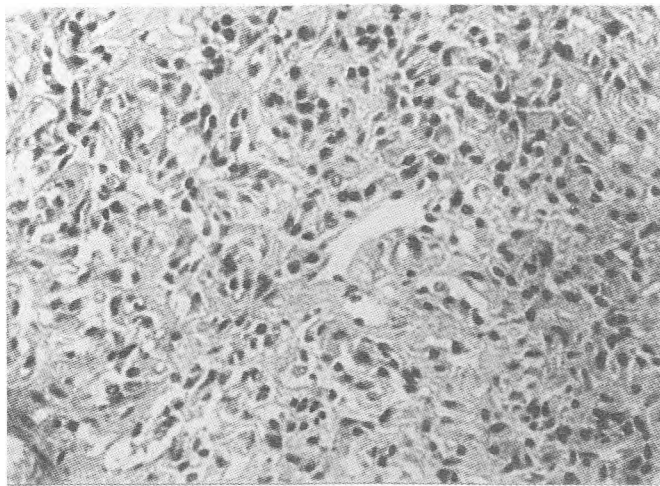


Рис. 1. Темноклеточный аденокортикальный рак. Здесь и на рис. 2, 3 ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином.

у взрослого человека в среднем 4 г [3]). Опухоль представлена несколькими узлами, размером $5 \times 4,5 \times 3,5$ см. На разрезе чередуются участки охряно-желтого и серого цвета. Правый надпочечник с опухолью массой 28 г. Образование с неровной бугристой поверхностью, размером $5 \times 4,5 \times 2,5$ см, на разрезе представлено четырьмя узлами диаметром 1,8, 2,5, 3 и 1,7 см. Большинство узлов охряно-желтого цвета с сероватыми прослойками. Узел диаметром 2,5 см — серо-розового цвета, дольчатого строения. К одной из сторон опухоли прилежит правый надпочечник.

При микроскопическом исследовании в обоих надпочечниках обнаружены первичные множественные опухоли. Слева — множественные светло- и темноклеточные аденомы. Одна из темноклеточных аденом с малигнизацией и развитием аденокортикального рака (рис. 1). Справа множественные светлоклеточные аденомы (рис. 2) и очаг светлоклеточного рака (рис. 3). Все доброкачественные опухоли имеют гистохимические признаки высокой гормональной активности (положительная реакция Канолкара на стероиды, большое количество активной стероиддегидрогеназы, положительная иммуноморфологическая реакция на кортизол) (рис. 4). Клетки аденокортикальных карцином

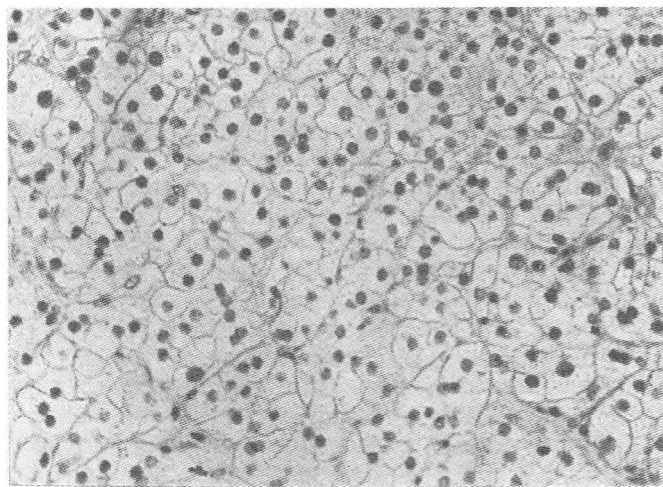


Рис. 2. Светлоклеточная аденома надпочечника.

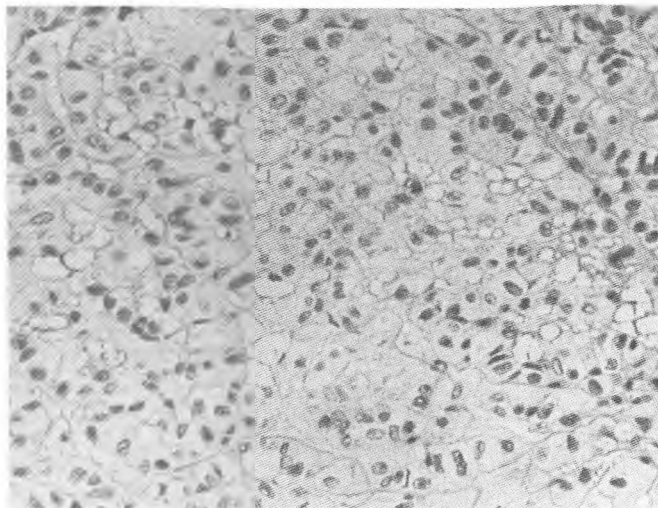


Рис. 3. Светлоклеточный аденокортикальный рак.

гормонально-неактивны. В коре обоих надпочечников — неравномерная атрофия всех слоев.

Таким образом, в надпочечниках больной СИК найдены: двусторонние первичные множественные гормонально-активные аденомы разного строения, двусторонний аденокортикальный гормонально-неактивный рак разного строения.

Описанный случай, на наш взгляд, представляет собой несомненный интерес: во-первых, опухоли у больной имеются в обоих надпочечниках, во-вторых, в каждом из них определяются множественные злокачественные и доброкачественные новообразования.

Как отмечалось выше, кортикостерома в типичном случае представляет собой солитарную одностороннюю опухоль. Двусторонние опухоли встречаются редко. Чаше это опухоли, продуцирующие альдостерон (синдром Конна) или функционально-неактивные опухоли [1].

В литературе нам встретились единичные сообщения о двусторонних опухолях надпочечников, вызывающих СИК. М. Э. Бронштейн и соавт. [1] описали больную с аденомой смешанного строе-

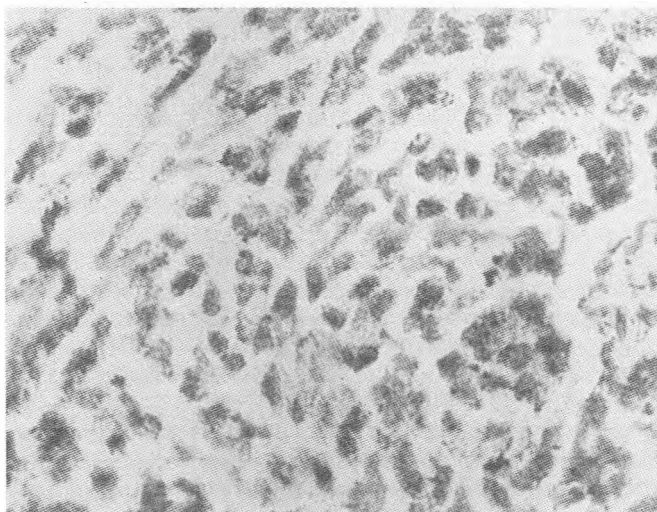


Рис. 4. Положительная иммуногистохимическая реакция на кортизол в клетках аденомы надпочечников. Ув. 400. Иммунопероксидазный метод.

ния в одном надпочечнике и кортикобластомой в другом. В работе С. И. Рыбакова и соавт. [10] частота двусторонних опухолей составила 2% (4 человека) от всех больных, оперированных по поводу опухолей коры надпочечников. Среди них 1 пациент с двусторонними кортикостеромами, 2 со злокачественными глюкоандростеромами и 1 с гормонально-неактивным раком. В зарубежной практике подобные случаи также редки. Мы встретили сообщения о сочетании адренокортикальной карциномы и кортикостеромы у пациента с пре-Кушинг-синдромом [16], кортикостеромы и гормонально-неактивной аденомы [13], кортикостеромы и альдостеромы [17], аденомы и двусторонних узелковых изменений [12], о двусторонних аденомах разного строения [18] и об одновременно существующих трех кортикостеромах в двух надпочечниках [15]. Следует отметить, что у некоторых больных опухоль во втором надпочечнике развивается через определенный интервал времени после заболевания первого надпочечника. Так, в одном наблюдении кортикобластома правого надпочечника возникла через 6 мес после левосторонней адреналэктомии по поводу полиморфно-клеточной кортикостеромы [4], у другого пациента [10] вторая опухоль развилась через 10 мес после первой. Ф. Кога и соавт. [14] описали пациентку, у которой кортикостеромы развились с интервалом в 9 лет. Как видно, в доступной литературе мы не обнаружили аналогов представленному нами случаю одновременно существующих множественных двусторонних доброкачественных и злокачественных опухолей надпочечников, вызывающих развитие СИК.

На момент операции признаков отдаленного метастазирования у больной не было, мы продолжаем диспансерное наблюдение. После операции у пациентки практически исчезли признаки гиперкортицизма: снизилась масса тела, восстановилось нормальное распределение подкожной жировой клетчатки, исчезли матронизм, слабость в ногах,

побледнели стрии, стабилизировалось АД. Нам известно, что через 2 мес после операции больная чувствует себя удовлетворительно, жалоб на состояние здоровья не предъявляет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронштейн М. Э., Горелышева В. А., Некрасова Л. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1986. — Т. 32, № 2. — С. 36—38.
2. Бронштейн М. Э. // Хирургия эндокринных желез: Материалы IV Рос. симпозиума по хирургической эндокринологии. — СПб., 1995. — С. 17—23.
3. Кандрор В. И. // Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н. Т. Старковой. — СПб., 1996. — С. 296—314.
4. Котова Л. Н., Голощапов О. А., Кулагина С. В. и др. // Сов. мед. — 1991. — № 10. — С. 91—92.
5. Кузнецов Н. С. // Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И. И. Дедова. — М., 2000. — С. 367—372.
6. Кузнецов Н. С. // Там же. — С. 358—365.
7. Мамаева В. Г., Серпуховитин С. Ю., Базарова Э. Н. и др. // Хирургия эндокринных желез: Материалы IV Рос. симпозиума по хирургической эндокринологии. — СПб., 1995. — С. 87—92.
8. Марова Е. И. // Нейроэндокринология: клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 81—144.
9. Пальцев М. А., Ветшев П. С., Кузнецов Н. С. и др. // Хирургия. — 1997. — № 7. — С. 22—28.
10. Рыбаков С. И., Короткий В. Н., Комиссаренко И. В., Теплый В. В. // Клини. хир. — 1989. — № 12. — С. 11—13.
11. Синдром Иценко—Кушинга / Под ред. В. Г. Баранова, А. И. Нечая. — Л., 1988. — С. 10—39.
12. Iino K., Sasano H., Nagura H. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47, N 3. — P. 371—375.
13. Kato S., Masunaga R., Kawabe T. et al. // Metabolism. — 1992. — Vol. 41, N 3. — P. 260—263.
14. Koga F., Sumi S., Umeda H. et al. // Hinyokika Kyo. — 1997. — Vol. 43, N 4. — P. 275—278.
15. Makino S., Chikazawa H., Yorimitsu A. et al. // Endocr. J. — 1997. — Vol. 44, N 4. — P. 533—540.
16. Midorikawa S., Hashimoto S., Kuriki M. et al. // Ibid. — 1999. — Vol. 46, N 1. — P. 59—66.
17. Nagae A., Murakami E., Hiwada K. et al. // Jpn. J. Med. — 1991. — Vol. 30, N 1. — P. 26—31.
18. Tamura H., Sugihara H., Minami S. et al. // Intern. Med. — 1997. — Vol. 36, N 11. — P. 804—809.

Поступила 06.07.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2001

УДК 616.831/.37+616.453]-055.5/.7-036.1

С. А. Чумак, Э. А. Песочина, Л. С. Озерова, Б. В. Печерский

О СЕМЕЙНОЙ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ

Украинский НИИ охраны здоровья детей и подростков, кафедра медицинской генетики и ультразвуковой диагностики Харьковской медицинской академии последилового образования

Адренолейкодистрофия (АЛД, болезнь Зимерлинга—Крейтцфельда, меланодермическая лейкодистрофия) — наследственное заболевание с Х-сцепленным рецессивным типом наследования, относящееся к группе пероксисомных болезней и проявляющееся преимущественно поражением белого вещества нервной системы и коры надпочечников. Болезнь обусловлена дефектами гена ALD (22q28), проявляющимися недостаточностью лигноцероил-КоФ-лигазы (а, возможно, и других ферментов липидного обмена) [4, 9]. Это в свою очередь ведет к нарушению β-окисления насыщенных длинноцепочечных жирных кислот, имеющих 24—32 атома углерода, в пероксисомах и последующему их накоплению вместе с эфирами холестерина в клетках нервной системы и коркового вещества

надпочечников в виде слоистых, триламнарных внутриклеточных включений, которые хорошо окрашиваются в ярко-красный цвет обычными жировыми красителями. В связи с этим АЛД относят к суданфильным лейкодистрофиям [1, 5]. Частота этого заболевания составляет 1 случай на 20 000 рождений [9]. Клинически выделяют 3 варианта АЛД. Церебральная форма ("классическая" АЛД), манифестирующая в детском возрасте (5—12 лет), является самой распространенной и тяжело протекающей разновидностью этой патологии (45% случаев) [3]. Для нее характерна демиелинизация белого вещества головного мозга с развитием неврологической симптоматики в виде спастического парапареза, генерализованной атаксии, нарушения зрения, речи, глотания, эпилептических припадков,